

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3369183号
(P3369183)

(45) 発行日 平成15年 1月20日 (2003. 1. 20)

(24) 登録日 平成14年11月15日 (2002. 11. 15)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

G 0 1 N 27/416

G 0 1 N 33/483

E

33/483

33/49

B

33/49

27/46

3 3 6 M

請求項の数 3 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平7-501953

(86) (22) 出願日 平成6年6月3日 (1994. 6. 3)

(65) 公表番号 特表平8-500190

(43) 公表日 平成8年1月9日 (1996. 1. 9)

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 6 2 3 7

(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 0 2 9 7 3 1

(87) 国際公開日 平成6年12月22日 (1994. 12. 22)

審査請求日 平成13年1月22日 (2001. 1. 22)

(31) 優先権主張番号 0 8 / 0 7 2 , 1 9 8

(32) 優先日 平成5年6月3日 (1993. 6. 3)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(73) 特許権者 999999999

ロシュ・ダイアグノスティックス・コー
ポレイション

アメリカ合衆国 46250 インディアナ、
インディアナポリス、ハーグ・ロード
9115番 ビー・オー・ボックス 50528

(72) 発明者 クーン、ランス・エス

アメリカ合衆国 46038 インディアナ、
フィッシャーズ、レイク・ラン 11072
番

(74) 代理人 999999999

弁理士 青山 葆 (外2名)

審査官 黒田 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘマトクリット決定のためのバイオセンサ

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 血液試料のヘマトクリットレベルを測定するバイオセンサであって、

(a) 第1絶縁基板と、

(b) 第1絶縁基板に付着した作用電極および対向電極と、

(c) 作用電極と対向電極とに重なり、作用電極と対向電極の1部を露出するための窓を備え、両電極と電流計および電源との間の接触を可能にするための切欠部を1端に備える第2絶縁基板と、

(d) 第2絶縁基板の窓の中に直接に入れられる可逆性電子活性化合物の酸化型および還元型、または、前記の窓の上に位置された多孔性基板の中に含浸されて、前記の作用電極と対向電極とから空間的に離れて位置され、バイオセンサに血液試料を添加する前に前記の作用電極

2

および対向電極と多孔性基板との間に空き空間を与える可逆性電子活性化合物の酸化型および還元型とからなるバイオセンサ。

【請求項2】 請求項1に記載したバイオセンサを含み、さらに、

(e) 上記の作用電極と対向電極とに電気的に接続され、作用電極の表面での上記の電子活性化合物の還元型の拡散制限電子的酸化または上記の電子活性化合物の酸化型の拡散制限電子的還元を生じるのに十分なポテンシヤル差を作用電極と対向電極との間に印加できる電源と、

(f) 上記の作用電極と対向電極とに電気的に接続し、作用電極の表面での上記の電子活性化合物の還元型の酸化または上記の電子活性化合物の酸化型の還元により生じる電流を測定できる電流計と

を備える装置。

【請求項3】(a) 請求項1または2に記載したバイオセンサの多孔性基板に血液試料を添加し、これにより、電子活性化化合物と血液試料の混合物を形成し、この混合物を両電極の表面に堆積し、

(b) 作用電極の表面で混合物中の電子活性化化合物を酸化または還元するのに十分なポテンシャル差を作用電極と対向電極との間に印加して、これにより電流を発生し、

(c) この電流を測定して、電流をヘマトクリットレベルと相互関連づける血液試料のヘマトクリットレベルの測定法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、全体の血液試料のヘマトクリットの決定、特にバイオセンサと電気化学的技法を用いた決定に関する。

ヘマトクリットは、血液試料中の全血液の体積のパーセントとして表現した赤血球の体積である。ヘマトクリットは、医療において血液を特徴づけるために用いる。低いヘマトクリット値は、貧血（小さな赤血球数、したがって、酸素を運ぶ能力の減少）を示し、高いヘマトクリット値は、赤血球増加症（重大な循環器不全の警告信号であるかもしれない大きな赤血球数）を示すかもしれない。実験室におけるヘマトクリットの決定は、これらの条件の初期診断を与えることができる。

1978年1月10日に発行された米国特許第4,068,169号 (Angelら) は、希釈した血液を検知手段を通すことによるヘマトクリット測定を開示する。ここに、検知手段を通る赤血球の存在に応答して伝導度は変化する。

1985年10月15日に発行された米国特許第4,547,735号 (Kiesewetterら) は、間隔において配置した上側と下側の電極を含むヘマトクリット測定装置を開示する。血液試料は、本装置に添加され、ヘマトクリットレベルは、血液試料のインピーダンス変化に関連する。

1987年10月13日に発行された米国特許第4,699,887号 (Abbottら) は、赤血球を溶解する前と後で血漿に対して異なった赤血球濃度を有するマーカー（すなわちナトリウムイオン）の濃度を測定することによる血液のヘマトクリットレベル測定法を開示する。溶解の後でのマーカーの濃度変化は、元の血液試料におけるヘマトクリットレベルに関連づけることができる。

1989年10月24日に発行された米国特許第4,876,205号 (Greenら) は、ヘモグロビンのための電気化学的定量を開示する。ここで、赤血球を溶解し、ヘモグロビンによるフェリシアン化物からフェロシアン化物への還元において生じる電流変化をモニタすることによりヘモグロビンが定量できる。

1975年11月25日に発行された米国特許第3,922,598号 (Steureら) は、全血液のヘマトクリットレベルを測定

するための電気化学的装置を開示する。この装置は、1対の電極と定電流源とを含み、血漿試料が0の値を示すように校正される。プローブが全血液にさらされたとき、出力電圧は負にふれる。この負のふれの大きさは、ヘマトクリットレベルに関連づけることができる。

さらに、1989年5月30日に発行された米国特許第4,835,477号 (Matznerら)、1987年8月11日に発行された米国特許第4,303,887号 (Baumeisterら)、1981年12月1日に発行された米国特許第4,303,887号 (Hillら)、1981年11月17日に発行された米国特許第4,301,412号 (Hillら) および1979年5月22日に発行された米国特許第RE30007号 (Enkeら) は、すべて、血液試料のヘマトクリットレベルを決定するために伝導度測定を使用する。

1991年3月20日に発行された欧州特許公報第417796A号 (Ishihara) は、血液試料中のヘマトクリットを測定するためにインピーダンスを使用する機器を開示する。

STAT-CRITT（登録商標）の装置、すなわち、市販のヘマトクリットおよびヘモグロビンの測定機器は、血液伝導度に基づいたヘマトクリット測定を実行し、この伝導度は、ヘマトクリット値が増加するにつれて増加する。

発明の概要

この発明は、血液試料への電子活性化化合物の添加がヘマトクリットの電気化学測定のための基礎となるという驚くべき結果に基づく。

本発明に係るバイオセンサは、血液試料のヘマトクリットレベルを測定するバイオセンサであって、(a) 第1絶縁基板と、(b) 第1絶縁基板に付着した作用電極および対向電極と、(c) 作用電極と対向電極とに重なり、作用電極と対向電極の1部を露出するための窓を備え、両電極と電流計および電源との間の接触を可能にするための切欠部を1端に備える第2絶縁基板と、(d) 第2絶縁基板の窓の中に直接に入れられる可逆性電子活性化化合物の酸化型および還元型、または、前記の窓の上に位置された多孔性基板の中に含浸されて、前記の作用電極と対向電極とから空間的に離れて位置され、バイオセンサに血液試料を添加する前に前記の作用電極および対向電極と多孔性基板との間に空き空間を与える可逆性電子活性化化合物の酸化型および還元型とからなる。

本発明に係る装置は、前記のバイオセンサを含み、さらに、(e) 上記の作用電極と対向電極とに電気的に接続され、作用電極の表面での上記の電子活性化化合物の還元型の拡散制限電子的酸化または上記の電子活性化化合物の酸化型の拡散制限電子的還元を生じるのに十分なポテンシャル差を作用電極と対向電極との間に印加できる電源と、(f) 上記の作用電極と対向電極とに電気的に接続し、作用電極の表面での上記の電子活性化化合物の還元型の酸化または上記の電子活性化化合物の酸化型の還元により生じる電流を測定できる電流計とを備える。

本発明に係る血液試料のヘマトクリットレベルの測定

5

法は、(a) 請求項1または2に記載したバイオセンサの多孔性基板に血液試料を添加し、これにより、電子活性化化合物と血液試料の混合物を形成し、この混合物を両電極の表面に堆積し、(b) 作用電極の表面で混合物中の電子活性化化合物を酸化または還元するのに十分なポテンシャル差を作用電極と対向電極との間に印加して、これにより電流を発生し、(c) この電流を測定して、電流をヘマトクリットレベルと相互関連づける。

図面の簡単な説明

第1図は、バイオセンサの好ましい実施例(多孔性基板とカバーメッシュとを除く)の図式的な上面図である。

第2図は、第1図のA面での図式的な断面図であり、多孔性基板とカバーメッシュとを含む。

発明の詳細な説明

電気化学の分野は、多くの金属、金属イオンおよび結合した分子が容易に電子を受容し放出するという現象に基づく。電子活性化化合物の標準ポテンシャルは、その化合物が電子を等しく放出または受容する傾向を示すエネルギーレベルである。電子活性化化合物を含む溶液において電極の標準ポテンシャルより正の電気ポテンシャルを電極に印加すると、化合物の酸化(電子の放出)が起こる。電子活性化化合物を含む溶液において電極の標準ポテンシャルより負の電気ポテンシャルを電極に印加すると、化合物の還元(電子の受容)が起こる。この発明は、アンペロメトリとして知られている電気化学的技法に基づく。アンペロメトリは、ポテンシャルの印加および電流としての移動する電子の集電を含む。

本発明において、電子活性化化合物を血液試料と混合する。この混合物における電子活性化化合物の酸化または還元により発生する電流の大きさは、血液試料のヘマトクリットレベルに関連づけることができる。以下の例は、本発明の好ましい実施例を説明する。

ここで、第1図と第2図を参照する。バイオセンサ1は、厚さ約360ミクロンのポリエステルからなる第1絶縁基板2を備える。作用電極4と対向電極5は、それぞれ、0.1ミクロンの厚さのパラジウムからなり、ホットメルト接着剤(図示しない)を用いて第1絶縁基板2に付加される。電極4、5は、基板2に付加する前に電極を割る可能性を小さくするためにポリイミドの絶縁基板6の裏板に堆積される。この裏板6は、約25ミクロンの厚さである。電極とポリイミドの組み合わせは、カリフォルニア州のCourtaulds Performance Films社から市販されている。電極4と5は、基板2の一端から他端へ平行に存在する。電極4、5の間隔は、約1.2ミリメートル(mm)である。

基板3は、ホットメルト接着剤(図示しない)を用いて基板2と電極4、5の上部に固定される。基板3は、約250ミクロンの厚さで、ポリエステルからなり、電極4、5の実質的に等しい大きさの表面を露出する窓7を

6

含む。窓7は、4mm×6mmの大きさであり、電極4、5は、それぞれ、1.5mmの幅を有する。したがって、約6mm²の表面が2つの電極の各々に対して露出される。また、基板3は、一端に切欠部8を備え、両電極と電源(図示しない)と電流計(図示しない)の間の電気結合を可能にする。

バイオセンサ1は、また、ポリエステルメッシュ9を備える。これを試薬により含浸する。この試薬は、可逆的電子活性化化合物(ヘキサシアノ鉄酸カリウム(I) (フェリシアン化物)とヘキサシアノ鉄酸カリウム(II) (フェロシアン化物))、電解質(リン酸カリウムバッファ)および微結晶材料(FMC社から市販されているアビセル(Avicel) RC-591Fすなわち88%の微結晶セルロースと12%のナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物)を含む。試薬中のこれらの化合物の乾燥の前の濃度は、次の通りである。400ミリモル(mM)のフェリシアン化物、55mMのフェロシアン化物、400mMのリン酸カリウムおよび2.0%(重量:体積)のアビセル。

ポリエステルメッシュ9は、6マイクロリットル(μ L)の上述の試薬を直接にメッシュ9の上へ投与することにより試薬で含浸される。次に、メッシュ9を、約50℃で15分間加熱することにより乾燥する。この乾燥は、試薬の水分の約90%を除去する。試薬を乾燥した後で、第2図に示すように、第2絶縁基板3の上に窓7の上方にメッシュ9を付加する。

次に、メッシュ9を保護するために、ポリエステルのカバーメッシュ10を、試薬を含浸したメッシュ9に付加する。血液試料をカバーメッシュ10を通して試薬含浸メッシュ9に引き出すのに充分な量の表面活性剤でカバーメッシュ10を含浸する。

上記の試薬は、以下のように作成する。

第1ステップ: 7.45グラム(g)のリン酸1塩基カリウムと60.14gのリン酸2塩基カリウムとを400gの水に添加する。攪拌の後で、得られた溶液を、6Nの水酸化カリウムでpH8.0に調整する。

第2ステップ: 20gのアビセルを480gの水に添加し高速で攪拌する。

第3ステップ: 第1ステップからの水溶性バッファと第2ステップからのアビセル混合物をビーカー中で組み合わせて、攪拌する。

第4ステップ: 第3ステップからの混合物に24.3gのフェリシアン化物をゆっくりと添加する。

第5ステップ: 131.70gのフェロシアン化物を第4ステップからの混合物にゆっくり添加し、フェロシアン化物を添加するにつれて溶解させる。

第6ステップ: ビーカー中の混合物が1リットルになるまで、第5ステップからの混合物に水を加える。

上述のバイオセンサ装置は、以下の方法により、血液試料のヘマトクリットレベルを決定するために使用でき

7

る。20マイクロリットル (μL) の血液試料11をカバーメッシュ10に添加する。このカバーメッシュ10は、血液試料11を試薬含浸メッシュ9に届け、これにより試薬と血液の混合物が電極4、5の表面に堆積される。血液試料11がバイオセンサ1に添加された20秒後に、500ミリボルトのポテンシャル差が上記の2つの電極に加えられる。この20秒の時間の遅れは、血液試料において、試薬を水和し電極4、5上に落ち着かせるのに十分な時間である。

このポテンシャル差が加えられたとき、より正に帯電した電極の表面でのフェロシアン化物は、ただちにフェリシアン化物に酸化される。酸化は上記の実施例において測定される過程であるので、この電極は、通常、作用電極といわれる。より負に帯電した電極の表面でのフェリシアン化物は、ただちにフェロシアン化物に還元される。この電極は対向電極として知られている。上記の血液と試薬の混合物は攪拌されないの、この血液と試薬の混合物中の追加のフェロシアン化物とフェリシアン化物は、作用電極と対向電極の表面へそれぞれ拡散する。ここで、より多くのフェロシアン化物がフェリシアン化物に酸化され、より多くのフェリシアン化物がフェロシアン化物に還元される。結果として得られる電流は、拡散制限 (diffusion-limited) 電流として公知である。

上記の例において、発生される電流の大きさを制限する拡散事象は、作用電極の表面へのフェロシアン化物の拡散である。電流が、電極の表面での電子活性化化合物の濃度と電極の表面積との積に比例するので、この拡散事象は、発生される電流を制限する。上記の例では、作用電極と対向電極の表面積は実質的にほぼ等しい。しかし、血液と試薬の混合物におけるフェリシアン化物の濃度は、血液と試薬の混合物におけるフェロシアン化物の濃度より大きい。この濃度差は、フェロシアン化物より多くのフェリシアン化物が試薬に添加されることにより生じ、濃度差の1つの結果として、上述の例における電流制限事象は、作用電極の表面でのフェロシアン化物の酸化である。

この電流制限電流の測定は、ヘマトクリット測定のための基礎である。上述のように血液試料11がバイオセンサ1に添加されたとき、ヘマトクリットと電流との間の1つの関係が観測される。血液試料のヘマトクリット (赤血球のパーセント) が増加するにつれ、電流は減少する。

上で説明した試薬混合物中のフェロシアン化物の量 (乾燥の前) は、測定される血液試料のヘマトクリットレベルを電流測定値と関連づけるのに充分な量で存在しなければならない。上述の例では、10ミリモル (mM) の濃度のフェリシアン化物は、分析において血液試料のヘマトクリットレベルを電流測定値と相互関連するのに充分であった。フェリシアン化物の濃度が10mMより小さいと、ヘマトクリットレベルと電流測定値との相関関係

8

は、ヘマトクリットレベルの測定がもはやできなくなるまで悪化した。フェリシアン化物の濃度が10mMを越えると、試薬がフェロシアン化物で飽和するまでは、ヘマトクリットレベルと電流測定値との相関関係は向上した。試薬がフェロシアン化物で飽和するとき、フェロシアン化物の濃度がさらに増加すると、未溶解のフェロシアン化物の存在により電流とヘマトクリットレベルとの相関関係は悪化する。

上述の例において、試薬混合物中に存在するフェリシアン化物の量は、存在するフェロシアン化物の量を越えていなければならない。フェロシアン化物の酸化が電流制限事象であるために、フェリシアン化物の量は、フェロシアン化物より大きな濃度で存在しなければならない。バイオセンサの精度は、測定される試料がフェリシアン化物で飽和されるまで、フェリシアン化物の濃度が増加するにつれ向上するようにみえる。飽和点を越えてフェリシアン化物の濃度が増加すると、未溶解フェリシアン化物の存在のために電流とヘマトクリットレベルとの相関関係が悪化した。

ポリエステルメッシュ9に受け入れ可能な電子活性化化合物の量の上限は、異なった電子活性化化合物に対して、試薬中のこれらの物質の溶解度の差のために異なる。また、ポリエステルメッシュ9に受け入れ可能な電子活性化化合物の量の下限は、測定される血液試料のヘマトクリットレベルに対して電流測定値を相互関連するのに必要な量の違いにより、異なった電子活性化化合物に対して異なる。

上述の例におけるフェロシアン化物のフェリシアン化物への酸化の測定に代わる他の方法として、フェリシアン化物のフェロシアン化物への還元が測定できた。この場合、フェリシアン化物のフェロシアン化物への還元は、電流を制限する動作である。試薬中のフェリシアン化物の量は決定的な重要性を有するが、一方、フェロシアン化物の量は、フェリシアン化物の量を越えることを必要とするだけである。

上記の説明は、本発明の好ましい実施例を説明した。この発明の変形は可能であり、次に説明する。

絶縁基板2、3は、任意の有用な厚さを備えればよい。バイオセンサは、材料のロールから大量生産されるように意図され、選択される材料は、ロール処理に対して充分可撓性であり、同時に、完成したバイオセンサに対し有用な堅さを与えるのに十分に堅いことを必要とする。典型的には、ビニルポリマやポリイミドなどのプラスチックは、要求される電氣的性質と構造的性質を備える。

パラジウムに加えて、白金、金、銀、炭素、チタンおよび銅を含む他の電気伝導性材料が電極4、5のために使用できる。貴金属は、より一定で再現可能な電極表面積を与えるので、好ましい。パラジウムは、酸化するのが最も困難な貴金属の1つなので、特に好ましい。銀

9

は、上記の他の貴金属より空気により酸化され易いので、好ましくない。電極4、5は、1電極での電気化学事象が他方の電極での電気化学事象と干渉しないように、十分に離されねばならない。

ポリエステルメッシュ9は、全血液試料の通過を可能にするのに十分な多孔性を備えた任意の多孔性基板であってもよい。使用できる基板の例は、メッシュ、膜 (film)、溶解性ポリマー、膜 (membrane) を含む。

フェリシアン化合物の代わりに使用可能な可逆性電子活性化化合物の例は、フェナジンエトサルフェート (ethosulfate)、フェナジンメトサルフェート (methosulfate)、フェニレンジアミン、1-メトキシフェナジンメトサルフェート、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノ- 20 ン、2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノ- 20 ンおよび2,6-ジクロロ-1,4-ベンゾキノ- 20 ンである。

他の例では、準可逆的電子活性化化合物または非可逆的電子活性化化合物が使用できる。選択された化合物の標準ポテンシャルに依存して、化合物の酸化または還元を生じるために、より大きなポテンシャル差が加えられねばならない。電子活性化化合物の標準ポテンシャル (電子の放出または受容を等しく生じさせるエネルギーレベル) は、電極の作動窓 (よい電気化学的測定ができるポテンシャル範囲) の中になければならない。この電極の作動窓は、正の端が、電極自体が酸化されるポテンシャルにより定義され、負の端が、酸素の還元と水からの水素の放出により定義される。

上述の試薬中に存在する電解質は、バッファまたは塩であってもよく、電極表面での電子の移動を助けるために存在する。微結晶材料は、製造中にメッシュ上の試薬の分散を助けるために存在する。使用できる微結晶材料の例は、微結晶のセルロース、デキストランおよびキチンである。もし微結晶材料が約0.5% (重量: 体積) より少なく存在すれば、試薬は、乾燥後にメッシュから落ちやすくなる。約4.5% (重量: 体積) を越えると、試薬はゲルになる。

他の例として、多孔性基板9は、除去でき、試薬は、第2絶縁基板3の窓7の中に直接に投与できる。カバーメッシュ10は、もし希望なら、第2絶縁基板7の窓7の上に直接に当てられる。

また、この発明は、上記の全試薬よりはむしろ、電子 40 活性化化合物だけを多孔性基板9に含浸して実施できる。

バイオセンサに加えられる血液試料は、約10マイクロ

10

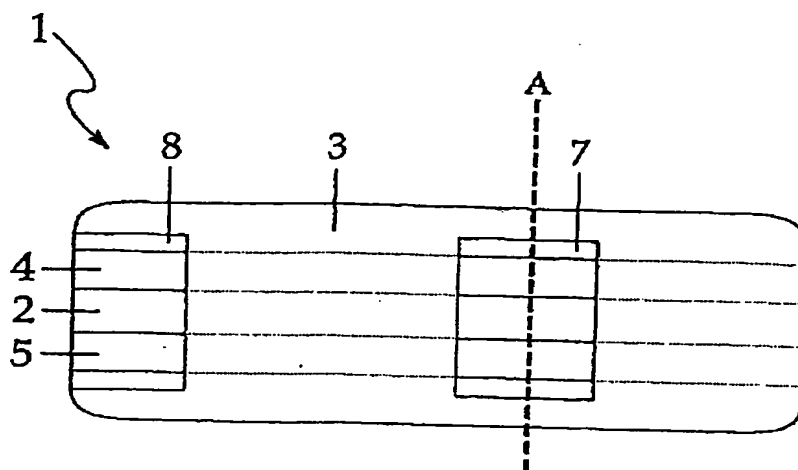
リットル (μL) から約50マイクロリットル (μL) までであるべきである。約10マイクロリットル (μL) より小さい試料体積は、電子活性化化合物を水和するのに十分でなく、電流の減少と悪い精度をもたらすかもしれない。約50マイクロリットル (μL) より大きい試料体積は、試料内で化合物を希釈しすぎて電流を減少するかもしれない。

血液試料がバイオセンサに加えられた後で、ポテンシャル差の印加は、約5秒から約50秒まで遅延してもよい。電極間に印加されるポテンシャル差は、電子活性化化合物を酸化または還元するのに充分であるべきであるが、他の材料 (血液成分、電極表面など) を酸化または還元するのに不充分であるべきである。また、ポテンシャル差の大きさは、電子活性化化合物の電気化学性質に関連する。もし電子活性化化合物が可逆的ならば、約120ミリボルトだけのポテンシャル差が要求される。もし電子活性化化合物が可逆的でないならば、酸化または還元を起こすために、はるかに大きなエネルギーが化合物の標準ポテンシャルに加えられる必要があり、したがって、より大きなポテンシャル差が要求される。

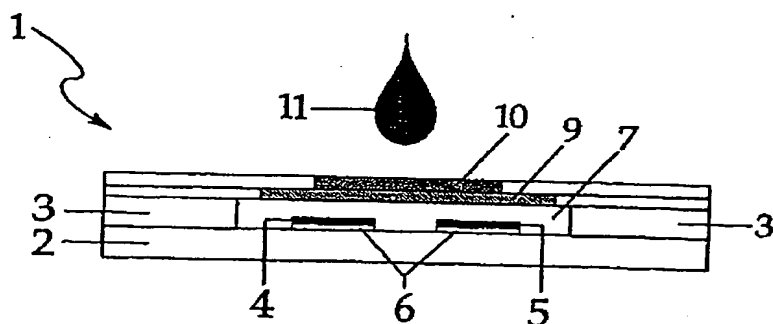
上述の好ましい実施例において、作用電極と対向電極とは、実質的に同じ大きさであり、同じ電気伝導性材料からなる。しかし、他の2電極バイオセンサも可能である。たとえば、作用電極と対向電極とは、異なった材料からなり、異なった大きさであってもよい。また、作用電極、対向電極および参照電極を含む3電極バイオセンサも可能である。それぞれの場合、電流制限事象が作用電極で起こることが重要である。

上述の電流測定計は、通常、電流測定に対するアルゴリズムを適用するように調整され、ここで、ヘマトクリットレベルが出力され、視覚的に示される。そのような電源と電流測定計の改良は、共通に譲渡された米国特許第4,963,814号 (1990年10月16日発行)、米国特許第4,999,632号 (1991年3月12日発行、出願番号第07/451,212号、1989年12月15日出願)、米国特許第4,999,582号 (1991年3月12日発行、出願番号第07/451,108号、1989年12月15日出願)、米国特許出願第07/451,305号 (1989年12月15日出願、1992年9月24日に米国特許庁特許審判・インターフェレンス部により特許された) の主題であり、これらの開示はこの参照によりここに組み込まれる。

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(72)発明者 オクス、マリー・ルアン
アメリカ合衆国 46038 インディアナ、
フィッシャーズ、ピューター・プレイス
12539番

(72)発明者 モリス、ギルバート・シー
アメリカ合衆国 46012 インディアナ、
アンダーソン、ホールデン・ドライブ
2414番

(56)参考文献 特開 昭63-101745 (JP, A)
特開 昭64-26157 (JP, A)
特開 平3-99254 (JP, A)
特開 平1-240859 (JP, A)
特開 昭63-133062 (JP, A)
特開 昭62-25262 (JP, A)
特開 昭59-13947 (JP, A)
特開 昭58-171655 (JP, A)
特開 昭58-29450 (JP, A)
特開 昭52-2770 (JP, A)
特表 平5-502727 (JP, A)
特表 平5-505459 (JP, A)

(58)調査した分野(Int. Cl. 7, DB名)

G01N 27/26 - 27/49

G01N 33/48 - 33/49

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.